

症例報告 孤立性肺転移巣を切除し得た左側腹部皮膚原発 悪性黒色腫の1例

昭和大学医学部呼吸器外科

片岡 大輔 富田 由里

深山 素子 門倉 光隆

昭和大学医学部皮膚科

三上 正史

昭和大学医学部病理診断科

九島 巳樹

昭和大学横浜市北部病院病理診断科

国村 利明

要約：症例は54歳の男性。3年前に左腋窩の腫瘤を触知した。悪性黒色腫のリンパ節転移と診断された。全身精査で左側腹部に悪性黒色腫の原発巣を認めた。拡大切除術を施行し、その術後に癌化学療法を施行した。外来通院で経過観察をしていたが、胸部CTで右肺中葉に直径10 mmの腫瘍を指摘された。悪性黒色腫の肺転移も疑われ手術を勧めたが、本人の同意が得られず経過観察を続けたところ、その8か月後に腫瘤陰影の長径は28 mmまで増大した。本人の同意を得て、胸部異常陰影を指摘されてから11か月後に右肺中葉切除および肺門リンパ節郭清を施行した。腫瘍は、境界明瞭な33 mmの腫瘍性病変で、断面は白色を呈していた。病理組織学的所見では、メラニン欠乏性悪性黒色腫の肺転移と診断した。術後経過は良好で、現在術後18か月、外来で経過観察中である。本疾患では手術適応となるケースが少ないとされているが、外科的完全切除が可能であれば予後改善に寄与することが期待され、積極的に手術適応の有無を検討することが望まれる。

キーワード：悪性黒色腫，肺転移，手術適応

悪性黒色腫はメラノサイト細胞の癌化によって生じる悪性度の高い腫瘍で、遠隔転移に対しては外科的切除の適応が少なく化学療法が主体であるとされている。また、原発巣から肺や縦隔リンパ節、胸膜へ転移した症例を経験するものの、多発病変や胸水貯留を伴う状態となり手術適応となる症例は少ない。今回われわれは側腹部の皮膚原発悪性黒色腫の手術および化学療法後に孤立性肺転移を来した症例に対する右肺中葉切除術を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳の男性。

主訴：胸部異常陰影の指摘。

既往歴：3年前に左腋窩の腫瘤を触知した。生検にて悪性黒色腫のリンパ節転移と診断された。全身精査にて左側腹部の皮膚に黒子を認めこれを原発巣と診断して拡大切除術を施行した（Fig. 1）。その術後に癌化学療法 DAVFeron（DTIC：dacarbazine, ACNU：nimustine hydrochloride, VCR：vincristine sulfate, IFN- β ）を5クール施行した。

現病歴：左側腹部の悪性黒色腫に対する治療後、外来通院で経過観察をしていたが、胸部CTで右肺中葉に直径10 mmの腫瘍を指摘され（Fig. 2）、手術目的に当科へ紹介となった。この時点で他病変は認められず、診断ならびに治療目的に手術を勧めたが本人の同意が得られず経過観察を続けた。その8か月後に腫瘤陰影の長径は28 mmまで増大したた

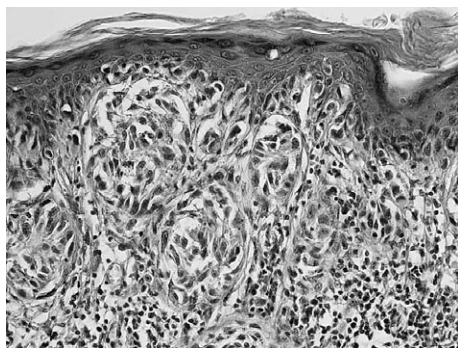


Fig. 1 Histopathologic findings of the primary skin tumor. Tumor cells with eosinophilic cytoplasm and large nucleoli are visible in the epidermal papillary layer. Melanin pigments are also visible in the tumor cells.

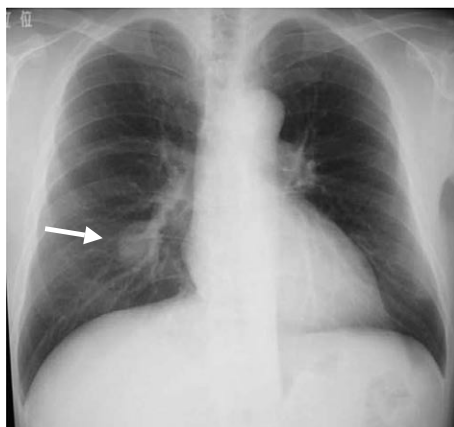


Fig. 3 Chest roentgenogram shows a nodule in the right middle lung field.

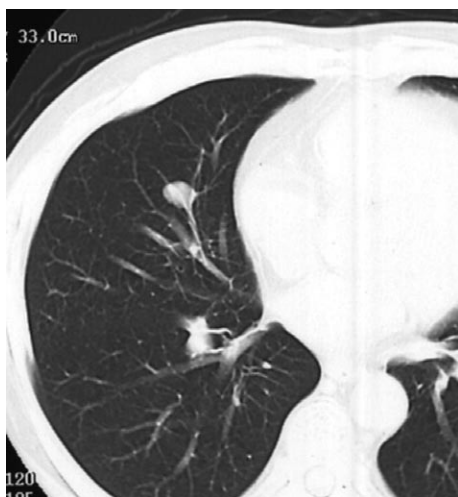


Fig. 2 A tumor of 10 mm diameter is found in the middle lobe of the right lung (S5) by chest CT.



Fig. 4 CT scan taken just prior to the resection of the middle lobe of the right lung shows a tumor of 30 mm diameter.

め、本人同意の上、胸部異常陰影の指摘から約11か月後に手術目的に入院となった。

家族歴：特記すべきものはない。

入院時現症：表在のリンパ節は触知せず、以前の手術創近傍にも異常はなかった。その他、身体所見に異常は認められなかった。

入院時検査所見：血液検査および心電図、呼吸機能検査に異常所見はなかった。胸部エックス線写真で右肺野に30 mmの腫瘍陰影が認められた (Fig. 3)。胸部CTでは、右肺中葉に直径34 mmの腫瘍

が存在した。腫瘍の辺縁は平滑、境界は明瞭であり、胸水の貯留はなく、縦隔のリンパ節に転移を思わせるような腫大はみられなかった (Fig. 4)。

全身の診察および頭部、胸腹骨盤部CTで全身検索を施行したが、他に転移を疑う所見は認められなかった。

なお、左側腹部原発の悪性黒色腫の右肺転移が疑われたが、万が一、これが黒色腫であった場合、播種の危険性を考え針生検は施行せず、確定診断および治療目的に外科的切除を予定した。

手術所見：腫瘍が肺門部に近接しているため、右肺部分切除術は困難と判断し、右肺中葉切除および肺門リンパ節郭清を施行した。

病理組織学的所見：境界明瞭な 33 mm の腫瘍性病変を認め、断面は白色を呈していた (Fig. 5)。HE 染色では、好酸性の細胞質と大きい核小体を有する腫瘍細胞が認められ、細胞質には褐色調の色素がみられた。免疫染色で MART-1：陽性、S-100：陽性、vimentin：陽性、keratin：陰性 (Fig. 6) で

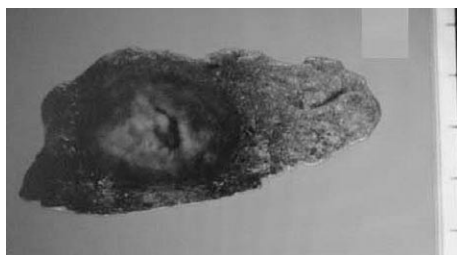


Fig. 5 The sectioned surface of the tumor is white.

メラニン欠乏性悪性黒色腫の肺転移と診断した。なお、郭清した縦隔リンパ節に転移は認めなかった。

術後経過は良好で CT による全身精査にて再発、転移徴候はなく、現在術後 18 か月、外来で経過観察中である。

考 察

悪性黒色腫は神経由来のメラノサイトから発生し、皮膚、粘膜、眼球などに好発する悪性腫瘍で、早期から血行性・リンパ行性に遠隔転移する予後不良な疾患である。遠隔転移巣としては肺、リンパ節、皮膚に多く、岩田ら¹⁾によると全国 13 の施設において遠隔転移の認められた進行期悪性黒色腫症例 77 例を集計し、転移臓器は肺転移が 39 例と最も多くみられている。また、Barth ら²⁾は悪性黒色腫患者 6129 例のうち遠隔転移の認められた 1521 症例を検討し、転移臓器に関して肺が 473 例 (31%) と最も多く、ついで皮膚 278 例 (18%)、脳 212 例 (14%)

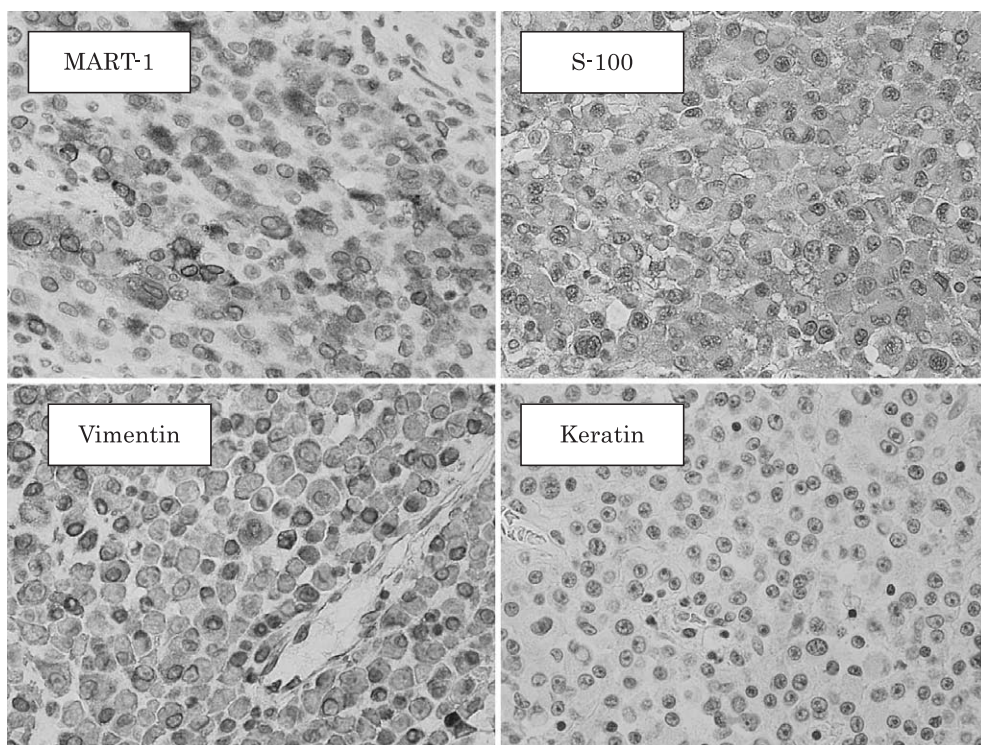


Fig. 6 Immunohistochemical stainings for MART-1, S-100, Vimentin, and Keratin. MART-1, S-100, and Vimentin showed positive staining, whereas Keratin showed negative staining.

と報告している。さらに、転移臓器ごとの生存期間中央値と5年生存率は皮膚・リンパ節が12.5か月・14%、肺8.3か月・4%、肝・脳・骨が4.4か月・3%と報告し、遠隔転移を伴う進行期悪性黒色腫では肺転移例が多く、その予後は皮膚・リンパ節転移例に比べて不良であった。

早期の悪性黒色腫は手術療法を主体に近年良好な成績が得られるようになってきているが³⁾ 遠隔転移巣の切除によって延命効果が期待できるものは、転移巣が単発で、完全切除が可能な場合と考えられる^{4,5)}。完全切除が不可能な症例に有効な治療方法が確立されていないため、手術療法や化学療法、免疫療法、放射線療法などの集学的治療が選択されている。岩田ら¹⁾は、切除不能な進行期悪性黒色腫に対する多剤併用化学療法の効果を転移臓器数と奏効率の関係から検討し、1臓器のみの転移の場合と2臓器以上の転移の場合では生存期間に統計学的有意差が認められたと報告している。多臓器に転移が認められる進行期悪性黒色腫でも完全切除が可能な場合、手術療法を積極的に考慮して、術後多剤併用化学療法の追加によって生存期間の延長が得られるなど、集学的治療の効果に期待し得る。

転移性肺腫瘍に対する手術適応については、Thomford らが1965年に提唱した基準があり⁶⁾、①患者が手術に耐えられること、②原発巣がコントロールされていること、③肺以外に転移巣がないこと、④肺転移巣が一側肺に限局していること、となっており、現在でもこの基準が参考とされるが、その後の呼吸器外科の進歩に伴い治療方針は変化し、③は、肺以外に転移性病巣があってもその病巣がコントロール可能であれば、肺転移巣に対して手術療法も検討されるようになった。また、④も胸腔鏡下手術の普及に伴い、残存肺機能が保たれれば複数の病変が存在しても手術されるようになり、その適応は拡大されてきた。中川は⁷⁾、転移性肺腫瘍に対する外科的切除術の予後に影響する因子として、①肺以外に再発、転移が存在しないこと、②根治的に切除可能と判断されること、③肺転移巣出現までの期間が1年以上であること、④肺転移病巣の数が単発転移もしくは少数の転移であること、⑤縦隔リンパ節への転移が存在しないこと、を挙げている。すなわち完全切除が可能かどうかが予後に影響するものであり、外科的切除が予後の改善に寄与するの

であれば積極的に手術を検討すべきであるとしている。しかし、完全切除が困難な症例に対しては、切除を含めた集学的治療を検討すべきであるが、近藤ら⁸⁾は悪性黒色腫の肺転移に関して、予後不良因子は肺転移数10個以上、転移巣最大径3cm以上、多臓器合併切除、非完全切除、術後補助療法を必要としたものとしている。Ollila⁹⁾らは、129例の悪性黒色腫肺転移症例において腫瘍倍加速度を計測し得た45例を分析し、倍加速度が60日未満の群では生存期間中央値が16.0か月、5年生存率が0%に対し、倍加速度が60日以上群では生存期間中央値が29.2か月、5年生存率が20.7%であり、腫瘍倍加速度が肺転移に対する肺切除術の最も有効な予後因子となりうるとしている。なお、本例では肺転移巣は単発であり、手術による完全切除が可能であった。また、術前画像診断での腫瘍径は30mm、腫瘍倍加速度は420日であったことから上記の予後不良因子には含まれておらず、実際に術後長期予後を得ることができた。本例のような予後不良因子がみられない症例では積極的に肺転移巣を切除することを検討すべきであると考えられた。

悪性黒色腫では、腫瘍細胞がメラニン色素を産生するため黒褐色調を呈することが多い。一方、本症例の切除標本の断面は白色調を呈していたが、メラニンの産生がない場合または乏しい場合に灰白色を呈することがあり、これを無色素形成性黒色腫あるいはメラニン欠乏性黒色腫という。通常、黒色腫細胞の診断においては、病理組織学的にメラニン顆粒の存在が特徴的である。しかし、メラニン欠乏性黒色腫の場合は、核内の空胞形成、多核巨細胞の混在、菲薄核膜、大型核小体などが特徴的な所見であるが、腺癌、悪性中皮腫など他の悪性腫瘍との鑑別も重要となり、免疫染色でS-100蛋白、HMB-45、MART-1抗体の陽性を確認することによって確定診断を得ることができる。本症例でもkeratin：陰性で上皮性の悪性腫瘍を否定し、MART-1抗体：陽性、S-100蛋白抗体：陽性、vimentin：陽性所見から、悪性黒色腫の肺転移と診断されたが（Fig. 6）、本例のようなメラニン欠乏性（無色素形成性）黒色腫の場合には、HE染色を主体とする病理組織学的検索からだけでは悪性黒色腫に結びつく特徴的所見が乏しいため、臨床情報が悪性黒色腫を想起させて免疫染色施行への契機となることから、既往歴

の聴取や皮膚を主体とする身体所見の検索が極めて重要である。

結 語

今回、われわれは肺に転移したメラニン欠乏性悪性黒色腫の切除症例を経験した。本疾患では手術適応となるケースが少ないとされているが、外科的完全切除が可能であれば予後改善に寄与することが期待され、積極的に手術適応の有無を検討することが望まれる。

文 献

- 1) 岩田浩明, 山崎直也, 山本明史: 進行期悪性黒色腫に対する DAC-Tam 療法の多施設集計. 日皮会誌 115: 879-885, 2005.
- 2) Barth A, Wanek LA and Morton DL: Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181: 193-201, 1995.
- 3) Balch CM: Cutaneous melanoma: prognosis and

treatment results world wide. *Semin Surg Oncol* 8: 400-414, 1992.

- 4) Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, *et al*: Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 175: 413-417, 1998.
- 5) Meyer T, Merkel S, Goehl J, *et al*: Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 89: 1983-1991, 2000.
- 6) Thomford NR, Wooler LB and Clagett OT: The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49: 357-363, 1965.
- 7) 中川 健: 転移性肺腫瘍. 呼吸器外科 (末舂恵一, ほか編), pp. 372-382, 朝倉書店, 東京, 2000.
- 8) 近藤竜一, 兵庫谷章, 斎藤 学, ほか: 転移性肺腫瘍手術例の検討. 日臨外会誌 67: 2533-2538, 2006.
- 9) Ollila DW, Stern SL and Morton DL: Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 69: 206-211, 1998.

A CASE OF LUNG METASTASIS OF LEFT FLANK MALIGNANT MELANOMA

Daisuke KATAOKA, Yuri TOMITA, Motoko FUKAYAMA
and Mitsutaka KADOKURA

Division of Chest Surgery, Department of Surgery, Showa University School of Medicine

Masafumi MIKAMI

Department of Dermatology, School of Medicine, Showa University School of Medicine

Miki KUSHIMA

Department of Pathology, Showa University School of Medicine

Toshiaki KUNIMURA

Department of Pathology, Showa University Northern Yokohama Hospital

Abstract — A 54-year-old man felt a mass on the left axilla three years previously. Because some malignant melanomas metastasized to the left axillary lymph node, we thoroughly examined him from head to foot to identify the primary tumor.

We found the primary tumor in the left flank and performed resection and cancer chemotherapy. We found a 10mm tumor in the middle lobe of the right lung, one year and six months after the surgery of the primary tumor. It was suspected that the tumor was a metastasis of the malignant melanoma to the lung, and that surgery was necessary, but he refused it. However, because of tumor enlargement, he accepted right middle lobectomy. It was 11 months after his abnormal chest shadow was pointed out. The tumor was an oncogenic lesion of 33mm including the border; the sectioned surface was white. For tissue pathologic findings, we diagnosed the metastases to the lung of the amelanotic melanoma. The post-operative course is good and he has been followed up in the outpatient department for 18 months postoperatively. It is thought that there are few cases with surgical indication for this disorder, however if surgical complete resection is possible, then prognosis improvement is expected, and therefore it is important to examine the presence of positive surgical indication.

Key words: malignant melanoma, lung metastasis, surgical indication

〔受付：11月10日，受理：11月30日，2010〕